



# REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

[www.elsevier.es/rchp](http://www.elsevier.es/rchp)



## RECOMENDACIÓN DE EXPERTO

# Síndrome nefrótico idiopático: recomendaciones de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. Parte 1



Pilar Hevia<sup>a,\*</sup>, Vilma Nazal<sup>b</sup>, María Pía Rosati<sup>a</sup>, Lily Quiroz<sup>c</sup>, Claudia Alarcón<sup>d</sup>, Sonia Márquez<sup>e</sup> y Karen Cuevas<sup>a</sup>, en representación de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría

<sup>a</sup> Unidad de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile

<sup>b</sup> Unidad de Nefrología, Hospital Metropolitano La Florida, Santiago, Chile

<sup>c</sup> Unidad de Nefrología, Hospital de Carabineros, Santiago, Chile

<sup>d</sup> Unidad de Nefrología, Hospital Felix Bulnes, Santiago, Chile

<sup>e</sup> Unidad de Nefrología, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile

Recibido el 31 de diciembre de 2014; aceptado el 13 de mayo de 2015

Disponible en Internet el 9 de septiembre de 2015

## PALABRAS CLAVE

Niños;  
Síndrome nefrótico;  
Tratamiento;  
Glomerulopatía;  
Corticosenible

**Resumen** El síndrome nefrótico idiopático es la glomerulopatía más frecuente en la infancia, afecta a 1-3/100 mil niños menores de 16 años y se presenta con más frecuencia entre los 2 y 10 años. Su causa es desconocida, y la histología corresponde a enfermedad por cambios mínimos en más del 90% de los casos, o a glomerulosclerosis focal y segmentaria.

Un 80 a 90% responde a esteroides (síndrome nefrótico corticosenible), con buen pronóstico a largo plazo y preservación de la función renal en el tiempo. De los pacientes con síndrome nefrótico corticosenible, el 70% presenta una o más recaídas en su evolución, y de estos, la mitad se comporta como recaedor frecuente o corticodependiente, grupo que concentra el riesgo de toxicidad por esteroides. Los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente tienen mal pronóstico, evolucionando el 50% a insuficiencia renal crónica terminal. El objetivo de la terapia del síndrome nefrótico idiopático es inducir y mantener la remisión de la enfermedad, disminuyendo los riesgos secundarios a la proteinuria, pero minimizando los efectos adversos de los tratamientos, especialmente por el uso prolongado de corticoides. Este documento es producto de un esfuerzo colaborativo de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría con el objetivo de ayudar a los pediatras y nefrólogos infantiles en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático en pediatría. En esta primera parte, se presentan las recomendaciones de manejo del síndrome nefrótico corticosenible.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pilarheviaj@gmail.com](mailto:pilarheviaj@gmail.com) (P. Hevia).

**KEYWORDS**

Children;  
Nephrotic syndrome;  
Treatment;  
Glomerulopathy;  
Steroid-sensitive

## Idiopathic Nephrotic Syndrome: recommendations of the Nephrology Branch of the Chilean Society of Pediatrics. Part One

**Abstract** Idiopathic nephrotic syndrome is the most common glomerular disease in childhood, affecting 1 to 3 per 100,000 children under the age of 16. It most commonly occurs in ages between 2 and 10. Its cause is unknown and its histology corresponds to minimal change disease in 90% of cases, or focal segmental glomerulosclerosis.

80 to 90% of cases respond to steroids (steroid-sensitive nephrotic syndrome) with good prognosis and long-term preservation of renal function over time. 70% of patients with SSNS have one or more relapses in their evolution, and of these, 50% behave as frequent relapsing or steroid-dependent, a group that concentrate the risk of steroid toxicity. Patients with steroid-resistant nephrotic syndrome have a poor prognosis and 50% of them evolve to end-stage renal disease. The goal of therapy is to induce and maintain remission of the disease, reducing the risk secondary to proteinuria while minimizing the adverse effects of treatments, especially with prolonged use of corticosteroids. This paper is the result of the collaborative effort of the Nephrology Branch of the Chilean Society of Pediatrics with aims at helping pediatricians and pediatric nephrologists to treat pediatric SNI. In this first part, recommendations of steroid-sensitive nephrotic syndrome are discussed.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El síndrome nefrótico (SN) se caracteriza por proteinuria en rango nefrótico, hipoalbuminemia y edema generalizado. Afecta a 1-3/100.000 niños menores de 16 años<sup>1,2</sup>. La gran mayoría de los casos comienza entre los 2 y 10 años, correspondiendo este grupo a SN idiopático (SNI) o primario<sup>3</sup>. Quedan fuera del alcance de esta guía los menores de un año, que en su gran mayoría son de causa genética<sup>4</sup>, y los SN secundarios a lupus eritematoso sistémico, púrpura de Schönlein Henoch, vasculitis, malignidades e infecciones.

El SNI responde en un 80-90% a la terapia esteroidal y la histopatología más frecuente es la enfermedad por cambios mínimos. Dentro de las otras entidades histológicas, la segunda en frecuencia corresponde a glomeruloesclerosis focal y segmentaria, con una tasa de respuesta inicial a corticoides de solo 20-50%<sup>3</sup>. Aproximadamente el 80-90% de los pacientes presenta una o más recaídas durante el curso de su enfermedad, pero mantiene adecuada respuesta a corticoides, con buen pronóstico a largo plazo y función renal normal. Los pacientes resistentes a esteroides, que en su mayoría corresponden a glomerulonefritis focal y segmentaria, tienen mal pronóstico a largo plazo y un 50% desarrolla enfermedad renal crónica. En este último grupo, estudios nacionales e internacionales evidencian que alrededor de un 10-30% presenta mutaciones genéticas para proteínas estructurales del podocito<sup>5,6</sup>.

El objetivo de la terapia del SNI es lograr remisión de la enfermedad, minimizando así los riesgos secundarios a la proteinuria, tales como dislipidemia, infecciones bacterianas invasivas, eventos tromboembólicos y desnutrición. La mortalidad se ha reducido de un 40-60% a un 0,7% después de la aparición de los antibióticos y la introducción de la terapia esteroidal<sup>7</sup>.

## Definiciones

Las definiciones se listan en la [tabla 1](#).

## Tratamiento de síndrome nefrótico idiopático

### Primer episodio

Prednisona (PRD) en dosis única matinal por vía oral. Consta de 2 fases:

a) Diaria: 60 mg/m<sup>2</sup> o 2 mg/kg al día, máximo 60 mg, durante 6 semanas.

b) Días alternos: 40 mg/m<sup>2</sup> o 1,5 mg/kg en días alternos, máximo 40 mg, durante 6 semanas. Luego disminuir dosis de forma progresiva en 1 a 3 meses hasta suspender.

Las dosis y duración óptima del tratamiento del primer episodio de SN aún no están completamente definidas, y son objeto de controversias. Aunque algunos estudios prospectivos y un metaanálisis han demostrado que el alargar la terapia con prednisona de 3 a 6 meses en el primer episodio de un síndrome nefrótico corticosensible permite remisiones sostenidas y disminuye la frecuencia de recaídas<sup>8,9</sup>, dos estudios clínicos randomizados recientes, de buena calidad metodológica, mostraron que la prolongación del tratamiento esteroidal de 3 a 6 meses no disminuyó la frecuencia de recaídas a los 12 meses de seguimiento, ni la proporción de pacientes con recaídas frecuentes y necesidad de otros tratamientos inmunosupresores, pese a una mayor dosis acumulada<sup>10,11</sup>.

### Tratamiento de las recaídas

Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> o 2 mg/kg (máximo 60 mg) en una dosis diaria hasta la remisión completa durante al menos 3 días,

**Tabla 1** Definiciones de síndrome nefrótico

Clasificación	Definición
Síndrome nefrótico	Edema, hipoalbuminemia < 2,5 mg/dl y proteinuria en rango nefrótico*
Remisión completa	P/C < 0,2 o < 1+ dipstick durante tres días consecutivos. Resolución del edema y albúmina $\geq$ 3,5 mg/dl
Remisión parcial	P/C entre 0,2 -2, y albuminemia > 3 mg/dl
Corticorresistencia	Falla en lograr remisión completa después de 8 semanas de terapia corticoidal
Recaída	P/C > 2 o > +3 en dipstick durante 3 días consecutivos
Recaedor infrecuente	Una recaída dentro de los 6 meses de respuesta inicial o una a 3 recaídas en 12 meses
Recaedor frecuente	2 o más recaídas en los 6 meses de respuesta inicial, o 4 o más recaídas en 12 meses
Corticodependencia	2 recaídas consecutivas durante la terapia corticoidal, o dentro de los 14 días de suspensión de esta
Corticorresistencia secundaria	Proteinuria persistente durante 4 o más semanas de corticoides después de una o más remisiones

P/C: proteinuria/creatininuria.  
 \* Proteinuria en rango nefrótico: P/C > 2 mg/mg o > 40 mg/m<sup>2</sup>/h o 3+ dipstick.

luego 40 mg/m<sup>2</sup> o 1,5 mg/kg (máximo 40 mg) en días alternos durante 4 semanas.

### Síndrome nefrótico corticodependiente - recaedor frecuente

Aproximadamente el 40-45% de los niños con síndrome nefrótico corticosensible presentan recaídas frecuentes (RF) o corticodependencia (CD)<sup>2,12</sup>. Los factores asociados con mayor riesgo de RF-CD son: menor tiempo a la primera recaída (marcador más consistente), número de recaídas en los primeros 6 meses desde el comienzo, menor edad y hematuria al comienzo, sexo masculino y mayor tiempo en lograr la primera remisión<sup>2</sup>.

El pronóstico a largo plazo para la mayoría de estos pacientes es muy bueno, con preservación de la función renal. Por este motivo, es fundamental limitar los efectos adversos asociados al tratamiento, especialmente por uso prolongado de corticoides (detención de crecimiento lineal, cambios conductuales, obesidad, síndrome de Cushing, hipertensión arterial, cataratas, intolerancia a la glucosa y desmineralización ósea)<sup>2</sup>.

Los niños con síndrome nefrótico con recaídas frecuentes CD deben ser manejados por nefrólogos infantiles. La elección del tratamiento a seguir debe balancear los beneficios con los potenciales efectos adversos.

1. **Prednisona:** prolongar la terapia por un período de 6 a 18 meses, a la menor dosis posible, para mantener

la remisión sin efectos adversos indeseables<sup>2,13,14</sup>. Después del tratamiento de la recaída, disminuir los esteroides de manera progresiva hasta llegar a una dosis en lo posible  $\leq$  10 mg/m<sup>2</sup> en días alternos. Se sugiere disminuir la dosis en 10 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas hasta llegar a 10 mg/m<sup>2</sup> (o 0,5 mg/kg) en días alternos, mantener esta dosis durante 3 a 6 meses y luego intentar disminuir a 5 mg/m<sup>2</sup> (o 0,25 mg/kg) en días alternos hasta completar 9-18 meses de tratamiento. Si no se logra remisión con días alternos, volver a dosis diaria en la mínima dosis posible por el mismo periodo<sup>2</sup>.

Con el fin de disminuir el riesgo de recaída en los pacientes que están recibiendo PRD en días alternos, en caso de presentar infecciones respiratorias u otras, se sugiere administrar la dosis de prednisona en forma diaria durante 7 días<sup>15,16</sup>.

2. **Agentes ahorradores de esteroides:** están indicados cuando hay efectos adversos relacionados con los corticoides o recaídas con prednisona >10 mg/m<sup>2</sup> o 0,5 mg/kg en días alternos (o su equivalente en dosis diaria)<sup>2,12,17</sup>. No hay ensayos clínicos randomizados que permitan elegir uno de ellos sobre los otros como agente de primera línea, sin embargo un metaanálisis de 32 estudios demostró que los agentes alquilantes y ciclosporina disminuyeron el número de recaídas en síndrome nefrótico con recaídas frecuentes al comparar con prednisona sola<sup>2,18</sup>. Considerando la relación costo-beneficio se sugiere el siguiente orden:

#### a. Ciclofosfamida<sup>2,17,18</sup>

Puede lograr remisión prolongada con suspensión de todo tipo de fármacos, aunque puede tener efectos adversos significativos. Más efectivo en síndrome nefrótico con recaídas frecuentes que en síndrome nefrótico corticodependiente (SNCD). Dosis: 1-3 mg/kg/d durante 8-12 semanas (no sobrepasar dosis acumulada máxima de 168 mg/kg). Iniciar con paciente en remisión. Aumentar ingesta de agua durante el tratamiento. Disminuir prednisona de manera paulatina, hasta suspender en 3 meses.

Considerar vía intravenosa si el niño no puede deglutir el comprimido entero (y no se puede preparar el elixir) o hay mala adherencia. Dosis: 500 mg/m<sup>2</sup>/dosis mensual durante 6 meses. No se recomienda un segundo pulso. Los comprimidos no se pueden fraccionar. En caso de niños pequeños que no degluten cápsulas, se puede preparar una solución oral de ciclofosfamida 10 mg/ml<sup>19,20</sup>.

Controlar perfil hematológico cada 15 días el primer mes y luego una vez al mes. Suspender transitoriamente con leucopenia < 4.000/mm<sup>3</sup> y en caso de infección moderada a severa. Efectos adversos: alopecia, cistitis hemorrágica, aumento riesgo de infección, infertilidad (con dosis acumulada > 200 mg/kg).

#### b. Inhibidores de calcineurina (ICN)<sup>2,12,17,18,22</sup>:

En comparación con ciclofosfamida no tiene diferencias en recaídas durante el tratamiento. Mantiene remisión en 80-85% de los pacientes que recayeron con ciclofosfamida. Tiene alta tasa de recaídas al suspenderlo.

**Ciclosporina:** dosis 4-5 mg/kg/d (150 mg/m<sup>2</sup>/d) cada 12 horas. Iniciar con el paciente en remisión. Disminuir los esteroides de manera paulatina e intentar suspenderlos en 6 meses. Si no es posible, mantenerlos en la mínima dosis posible, si es posible en días alternos. Monitorizar con niveles plasmáticos: al inicio del tratamiento, sospecha de no adherencia, falta de respuesta o nefrotoxicidad. Nivel

**Tabla 2** Vacunas en síndrome nefrótico

Vacuna	Indicaciones
<b>Vacuna antineumocócica</b>	Niño menor de 6 años: con esquema de vacunación antineumocócica completa (3 dosis antes de los 24 meses) se recomienda una dosis de VNC (idealmente 13 valente) Si tienen esquema incompleto ( $\leq 2$ dosis antes de los 24 meses) se recomienda 2 dosis (separadas por 8 semanas).
<i>Conjugada (VNC):</i> Synflorix® (10 valente) Prevenar 13® (13 valente)	Niños 6 a 18 años: si no han recibido VNC, deben recibir una dosis de esta. Para todos los niños $\geq 2$ años se recomienda además una dosis de VNP, separada por al menos 8 semanas de la VNC. Puede repetirse una segunda dosis de VNP, por única vez, 5 años más tarde. No se aconseja repetir más dosis de VNP por posible hiporrespuesta inmunitaria frente a dosis múltiples
<i>Polisacárida (VNP):</i> Pneumo23®	
<b>Vacunas a virus vivo (VVV)</b>	Prednisona: Diferir hasta que la dosis sea menor a 1 mg/kg/día (o $< 20$ mg en $> 10$ kg) o 2 mg/kg en días alternos ( $< 40$ mg en días alternos en $> 10$ kg) por lo menos durante un mes.
<i>Trivírica</i> <i>Polio oral</i> <i>Varicela</i> <i>Rotavirus</i>	CFM y RTX: Postergar administración hasta después de 3 meses de suspensión. Otros agentes inmunosupresores (ICN, MMF): Postergar durante un mes después de suspendido
<b>Vacuna antiinfluenza (VAI)</b>	En cada invierno, al paciente y a sus contactos. En pacientes tratados con RTX, diferir por 6 meses.
<b>Otras vacunas inactivadas</b>	No hay contraindicaciones. Mantener esquema de vacunación habitual. Son menos inmunógenas que en la población general

CFM: ciclofosfamida; ICN: inhibidores de calcineurina; MMF: micofenolato; RTX: rituximab.

plasmático aconsejado: CsA  $C_0$  80-150 ng/ml (no sobrepasar los 200 ng/ml).

En pacientes estables en remisión durante más de 6 meses disminuir la dosis de ciclosporina a la menor posible, para lograr niveles plasmáticos  $< 100$  (idealmente entre 60-80) ng/ml. Mantener durante 12-24 meses, con disminución progresiva en 3 a 6 meses hasta suspender. Controlar la función renal cada 3 meses y perfil lipídico anual. No hay datos que demuestren beneficio de realizar biopsia renal de rutina con tratamientos prolongados (mayor de dos años). Efectos adversos: hipertensión arterial, cosméticos (hipertriosis, hiperplasia gingival), hipercolesterolemia y disfunción renal. Si la creatinina aumenta en un 25%, disminuir la dosis en 50%, y si no se normaliza suspender la ciclosporina y evaluar realización de biopsia renal.

*Tacrolimus*: agente alternativo a la ciclosporina, preferido especialmente en adolescentes ya que no tiene los efectos adversos cosméticos de la ciclosporina. Dosis 0,1 mg/kg/d cada 12 horas, niveles plasmáticos basales 5-8 ng/ml. Efectos adversos: hipertensión arterial, nefrotoxicidad, hiperglucemia, y rara vez neurotoxicidad (cefalea, convulsiones).

#### c. Micofenolato mofetil (MMF)<sup>2,18,21,22</sup>

Inferior a ciclosporina en prevenir recaídas, presenta un mejor perfil de seguridad. También indicado como agente ahorrador de ciclosporina. Alta tasa de recaídas al suspender el MMF.

Dosis: 800-1200 mg/m<sup>2</sup>/día o 30 mg/kg/d de MMF (o su equivalente en ácido micofenólico) en 2 dosis durante al

menos 12-24 meses. Al retirar, disminuir progresivamente la dosis hasta suspender en 3 a 6 meses. Disminuir de manera paulatina los corticoides e intentar suspenderlos en 6 meses. Si no es posible, mantener en la mínima dosis posible, ojalá en días alternos. Efectos adversos: depresión medular (controlar perfil hematológico mensual al inicio y luego cada 3 meses: si los leucocitos son  $< 4000/\text{mm}^3$ , suspender transitoriamente), diarrea y meteorismo (mejoran al fraccionar la dosis cada 8 horas).

*Conducta frente a recaídas durante el tratamiento con MMF o ICN*: si hay recaída y el paciente está sin esteroides, reanudar PRD en protocolo de recaída habitual, revisar dosis y niveles plasmáticos. Con recaídas frecuentes, considerar mantener dosis baja de esteroides asociados ( $< 0,5$  mg/kg en días alternos). En casos más severos puede ser necesario el uso combinado de MMF e ICN, para permitir suspensión de esteroides y menores niveles plasmáticos de ICN<sup>22,23</sup>.

Si hay recaída después de un mes de suspendido MMF o ICN, intentar manejo solo con esteroides.

3. *Rituximab (RTX)*: la eficacia del uso de RTX en SNI se basa principalmente en series de casos y en escasos estudios controlados. A pesar de las limitaciones de los datos disponibles, diferentes publicaciones lo recomiendan para casos seleccionados de SNCD, RF o SNCR, ya sea en los pacientes de difícil manejo del SN o que presentan signos de toxicidad a los fármacos usados<sup>2,24-26</sup>. En algunos casos, permite lograr una remisión sostenida, interrumpir otras terapias IS o al menos disminuir en forma significativa la dosis de estas, sin mayores riesgos de infecciones severas.

**Tabla 3** Síndrome nefrótico idiopático corticosensible. Resumen de tratamiento

Clínica	Tratamiento	Duración	Comentarios
SN comienzo	Prednisona vía oral en dosis única matinal: 60 mg/m <sup>2</sup> /día o 2 mg/kg/día (máximo 60 mg)	6 semanas	
	40 mg/m <sup>2</sup> o 1,5 mg/kg d.a. (máximo 40 mg)	6 semanas	
	Disminuir dosis en 10 mg/m <sup>2</sup> cada 1-4 semanas	Completar 3-6 meses en total	
Recaída	Prednisona vía oral en dosis única matinal: 60 mg/m <sup>2</sup> /día o 2 mg/kg/día (máximo 60 mg)	Hasta proteinuria (-) por 3 días	
	40 mg/m <sup>2</sup> o 1,5 mg/kg d.a. (máximo 40 mg)	4 semanas	
SNRF	<i>Recaídas con prednisona &lt; 0,5 mg/kg días alternos</i>		Si no se logra remisión con días alternos, volver a dosis diaria en la mínima dosis posible por el mismo periodo
SNCD	<i>Prednisona</i> 60 mg/m <sup>2</sup> /día	Hasta proteinuria (-) durante 3 días	
	40 mg/m <sup>2</sup> d.a.	4 semanas	Frente a infecciones respiratorias u otras, en pacientes que están recibiendo PRD en días alternos, administrar la misma dosis en forma diaria por 7 días
	30 mg/m <sup>2</sup> d.a.	2 semanas	
	20 mg/m <sup>2</sup> d.a.	2 semanas	
	10 mg/m <sup>2</sup> d.a. (o 0,5 mg/kg d.a.)	3 a 6 meses	
	5 mg/m <sup>2</sup> d.a. (o 0,25 mg/kg d.a.)	Completar 9 a 18 meses	
	<i>Recaídas con prednisona &gt; 0,5 mg/kg días alternos</i> <i>1.- Ciclofosfamida</i>		Controlar perfil hematológico cada 15 días el primer mes y luego una vez al mes
	<i>a) Prednisona oral diaria hasta remisión</i> <i>b) Ciclofosfamida oral</i> 1-3 mg/kg/día (dosis acumulada máxima 168 mg/kg)	8-12 semanas	Suspender transitoriamente con leucocitos < 4000/mm <sup>3</sup> y en caso de infección moderada a severa
	<i>+ prednisona</i> 40 mg/m <sup>2</sup> d.a.	4 semanas	
	30 mg/m <sup>2</sup> d.a.	2 semanas	
	20 mg/m <sup>2</sup> d.a.	2 semanas	<i>Efectos adversos:</i> alopecia, cistitis hemorrágica, aumento riesgo de infección, infertilidad
	10 mg/m <sup>2</sup> d.a. (o 0,5 mg/kg d.a.)	2 semanas	
	5 mg/m <sup>2</sup> d.a. (o 0,25 mg/kg d.a.)	2 semanas	
	<i>2a.- Ciclosporina</i> 4-5 mg/kg/día (150 mg/m <sup>2</sup> /día) en 2 dosis	12-24 meses, disminuir progresivamente hasta suspender en 3 a 6 meses	Nivel plasmático aconsejado:



Tabla 3 (continuación)

Clínica	Tratamiento	Duración	Comentarios
	Disminuir los corticoides de manera paulatina	Intentar suspender en 6 meses o mantener la mínima dosis posible (idealmente días alternos)	-Inicial: C <sub>0</sub> 80-150 ng/ml (< 200 ng/ml)  -Remisión > 6 meses: C <sub>0</sub> 60-80 ng/ml (< 100 ng/ml) Controlar función renal cada 3 meses y perfil lipídico anual <i>Efectos adversos</i> : HTA, cosméticos (hipertricosis, hiperplasia gingival), hipercolesterolemia y disfunción renal
	2b.- Tacrolimus 0,1 mg/kg/día cada 12 horas	12-24 meses, disminuir progresivamente hasta suspender en 3 a 6 meses	Preferido especialmente en adolescentes
	Disminuir los corticoides de manera paulatina	Intentar suspender en 6 meses o mantener la mínima dosis posible (idealmente días alternos)	Niveles plasmáticos basales C <sub>0</sub> 5-8 ng/ml  <i>Efectos adversos</i> : HTA, nefrotoxicidad, hiperglucemia, y rara vez neurotoxicidad (cefalea, convulsiones)
	3.- Micofenolato mofetil 800-1200 mg/m <sup>2</sup> /día o 30 mg/kg/día en 2 dosis	12-24 meses, disminuir progresivamente hasta suspender en 3 a 6 meses	<i>Efectos adversos</i> : depresión medular (controlar perfil hematológico mensual al principio y luego cada 3 meses: si leucocitos < 4000, suspender transitoriamente), diarrea y meteorismo (mejoran al fraccionar la dosis cada 8 horas)
	Disminuir los corticoides de manera paulatina	Intentar suspender en 6 meses o mantener la mínima dosis posible (idealmente días alternos)	

C<sub>0</sub>: hora cero, nivel pre-dosis; d.a.: día alterno; PRD: prednisona; SNCD: síndrome nefrótico crónico dependiente; SNRF: síndrome nefrótico recaedor frecuente.

Los mejores resultados se ven en SNCD, con un 60-80% de respuesta favorable, siendo limitados en SNCR, principalmente secundario a glomerulonefritis focal y segmentaria, donde la respuesta favorable es aproximadamente en un 30-45%<sup>27-33</sup>. Por lo anterior, sugerimos considerar el uso de este medicamento principalmente en el grupo de pacientes con SNCD y RF que persisten con recaídas frecuentes a pesar de combinaciones óptimas de PRD y agentes ahorradores de corticoides y/o a quienes tienen serios efectos adversos con la terapia. Criterios de exclusión: pacientes con clearance de creatinina < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y en anasarca, o con infección viral activa, portadores de VHB, VHC o VIH o antecedente de tratamiento de TBC<sup>27,28,33,34</sup>.

Dosis: 375 mg/m<sup>2</sup> (máx. 1 g) ev semanal. Actualmente no hay consenso en el número de dosis recomendada. En la mayoría de las publicaciones se ha utilizado un mínimo de 2 y un máximo de 4 dosis de RTX, incluyendo retratamientos<sup>28,29,33-35</sup>, desaconsejando mayor número de dosis<sup>27,35</sup>. Se sugiere la monitorización del tratamiento con la medición de subpoblación linfocitaria CD19, esperando

valores < 1%, lo que se logra en más del 80% de los casos después de la primera dosis de RTX. Sin embargo, no se ha establecido la relación entre el número de dosis y la recuperación de los linfocitos B y entre esta y la ocurrencia de recaídas<sup>30,35,36</sup>. Para iniciar el RTX, el paciente debe estar en remisión. Una vez completadas una a 2 dosis de RTX, disminuir prednisona e ICN de manera progresiva hasta suspender, siempre que la proteinuria se mantenga negativa<sup>27,28,32</sup>. Estudios recientes han demostrado que el uso de MMF en dosis habituales como tratamiento de manutención, concomitante al RTX logra remisiones más prolongadas<sup>37,38</sup>. Efectos adversos<sup>26</sup>: la mayoría de ellos son relacionados con la infusión del medicamento y están directamente relacionados con la velocidad de infusión. Incluyen: rush cutáneo, fiebre, escalofríos, dolor abdominal, hiper- e hipotensión, taquicardia, mialgias. Estos síntomas pueden ser minimizados con premedicación de antihistamínicos y/o corticoides, desaparecen al detener la infusión y raramente recurren. Broncoespasmo y shock anafiláctico son menos frecuentes. Existe mayor riesgo de infección por gérmenes

habituales y oportunistas, se recomienda el uso de cotrimoxazol profiláctico por riesgo de infección por *Pneumocystis jiroveci*. La leucoencefalopatía multifocal progresiva causada por poliovirus JC, que se ha descrito en pacientes con LES, enfermedades malignas y artritis reumatoidea, no se ha reportado en pacientes con SN. Hay reportes de casos anecdóticos de neumonitis intersticial, miocardiopatía, pancolitis y daño renal agudo.

### Indicaciones de biopsia renal en síndrome nefrótico idiopático<sup>2,13</sup>

La biopsia solo será prioritaria en aquellos pacientes que no responden a corticoides o que manifiesten características dentro de su cuadro clínico sugerentes de histología diferente a enfermedad por cambios mínimos:

- a) Edad menor de un año.
- b) SN corticorresistente.
- c) SN asociado a hematuria macroscópica, HTA, falla renal (VFG < 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), hipocomplementemia.
- d) Disminución de la función renal en niños que reciben terapia con ICN.

La evaluación histológica debe incluir las 3 técnicas, microscopia óptica, inmunofluorescencia y microscopia electrónica.

### Inmunizaciones<sup>2,17,39,40</sup>

Tanto por su enfermedad de base como por los tratamientos inmunosupresores a los que se ven expuestos, los pacientes con SN tienen un estado de inmunodepresión, por lo cual requieren de ajustes en el esquema de vacunación habitual (PNI), así como también de vacunas complementarias (tabla 2).

Especial énfasis hay que hacer en la vacunación antineumocócica, recomendada a todos los niños con SN, por alto riesgo de infección invasiva por neumococo. Se aconseja preferir esquema mixto, vacuna conjugada-polisacárido, ya que esta última es menos inmunogénica pero contiene más serotipos que la conjugada.

Se debe postergar la administración de vacunas a virus vivos hasta que el paciente esté con una dosis de esteroides  $\leq 1$  mg/kg/d durante más de un mes. No se recomienda la vacuna polio oral, se prefiere vacuna polio inactivada. Los contactos pueden ser vacunados de acuerdo a calendario de vacunación vigente, a excepción de vacuna polio oral. En caso de inmunización a contactos con polio oral, evitar la exposición directa del niño con secreciones gastrointestinales de los contactos vacunados durante 3-6 semanas después de la vacunación. En vacuna de varicela, evitar contacto cercano con paciente si desarrolla lesiones secundarias a la vacuna tabla 3.

Los pacientes deben ser inmunizados anualmente con vacuna antiinfluenza, independiente del estado de inmunosupresión.

### Insuficiencia suprarrenal

Pacientes que reciben cursos prolongados de corticoides tienen riesgo de supresión de glándula suprarrenal por lo que su disminución deberá ser gradual (no mayor a 20-25% de la dosis cada 1-4 semanas). Al llegar a una dosis de PRD de 5-7,5 mg/m<sup>2</sup> en días alternos (equivalente a 10-15 mg/m<sup>2</sup>/d de cortisol, dosis de sustitución fisiológica), se sugiere medición de cortisol basal (tomar el día en que le toca recibir la PRD, antes de esta), para suspender esteroides con valores  $\geq 10$  ug/dl. En caso de cirugía, anestesia o infecciones graves se deberá suplementar con corticoides parenterales en dosis de 2-4 mg/kg/d de hidrocortisona y luego 0,3 a 1 mg/kg/d de prednisona oral mientras dure el estrés y luego suspender rápidamente<sup>13,41</sup>.

### Conflicto de intereses

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento/asentimiento informado, comité de ética, financiación, estudios animales y sobre la ausencia de conflicto de intereses según corresponda.

### Referencias

1. Hodson E. The management of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Paediatr Drugs*. 2003;5:335-49.
2. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:139-274.
3. ISKDC. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr*. 1981;98(4):561-4.
4. Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(11):2121-8.
5. Azócar M. El síndrome nefrótico y el diagnóstico genético en Pediatría. *Rev Chil Pediatr*. 2011;82(1):12-20.
6. Niaudet P. Genetic forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(12):1313-8.
7. Ruth EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Neuhaus TJ. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: Long-term outcome. *J Pediatr*. 2005;147(2):202-7.
8. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;1. CD001533.
9. Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van Rijswijk N, et al. Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(1):149-59.
10. Sinha A, Saha A, Kumar M, et al. Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2014;87(2010):1-8.
11. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, et al. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int Nature Publishing Group*. 2014;87(1):225-32.
12. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;29(1). CD002290.
13. Bagga A, Ali U, Banerjee S, et al. Management of steroid sensitive nephrotic syndrome: revised guidelines. *Indian Pediatr*. 2008;45(3):203-14.

14. Srivastava RN, Vasudev AS, Bagga A, Sunderam KR. Long-term, low-dose prednisolone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1992;6(3):247-50.
15. Gulati A, Sinha A, Sreenivas V, Math A, Hari P, Bagga A. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(1):63-9.
16. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2008;93(3):226-8.
17. Bagga A. Revised guidelines for management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Indian J Nephrol.* 2008;18(1):31-9.
18. Pravitsitthikul N, Willis NS, Hodson EM, Craig JC. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10(10). CD002290.
19. Pharmacy U of MC of. Michigan Collaborative Standardization of Compounded Oral Liquids [Internet; consultado 29 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.mipedscompounds.org/standard-formulations>
20. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Ciclofosfamida 10 mg/ml solución oral [consultado 29 Ago 2015]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN.Formulas/C/PN.CICLOFOSFAMIDA.ORAL.10.pdf>
21. Ulinski T, Aoun B. Pediatric idiopathic nephrotic syndrome: treatment strategies in steroid dependent and steroid resistant forms. *Curr Med Chem.* 2010;17(9):847-53.
22. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(10):1689-97.
23. Aizawa-Yashiro T, Tsuruga K, Watanabe S, Oki E, Ito E, Tanaka H. Novel multidrug therapy for children with cyclosporine-resistant or -intolerant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(8):1255-61.
24. Samuel S, Bitzan M, Zappitelli M, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis: management of nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney Dis.* Elsevier Inc; 2014;63(3):354-62.
25. Manrique-Rodríguez S, Fernandez-Llamazares CM, Sanjurjo-Saez M. Pharmacotherapeutic review and update of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pharm World Sci.* 2010;32(3):314-21.
26. Sinha A, Bagga A. Rituximab therapy in nephrotic syndrome: implications for patients' management. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(3):154-69.
27. Sinha A, Bagga A, Gulati A, Hari P. Short-term efficacy of rituximab versus tacrolimus in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(2):235-41.
28. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2207-12.
29. Prytula A, Iijima K, Kamei K, et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(3):461-8.
30. Guignon V, Dallochio A, Baudouin V, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(8):1269-79.
31. Kemper MJ, Gellermann J, Habbig S, et al. Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(5):1910-5.
32. Ravani P, Ponticelli A, Siciliano C, Fornoni A, Magnasco A, Sica F, et al. Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2013;84(5):1025-33.
33. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(6):1117-24.
34. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1308-15.
35. Kamei K, Ito S, Nozu K, et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(7):1321-8.
36. Sellier-Leclerc A-L, Baudouin V, Kwon T, et al. Rituximab in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome in childhood-follow-up after CD19 recovery. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(3):1083-9.
37. Ito S, Kamei K, Ogura M, et al. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(10):1823-8.
38. Sharma AP, Filler G. Role of mycophenolate mofetil in remission maintenance after a successful response to rituximab. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(2):423-4.
39. Mellado Peña MJ, Moreno-Pérez D, Ruiz Contreras J, Hernández-Sampelayo Matos T, Navarro Gómez ML. Consensus document by the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases and the advisory committee on vaccines of the Spanish Paediatrics Association on vaccination in immunocompromised children. *An Pediatr (Barc).* 2011;75(6), 413.e1-22.
40. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis [Internet].* 2013;58(3):e44-100, 2014 Feb [consultado 8 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24311479>.
41. Galofré J. Manejo de los corticoides en la práctica pediátrica. *Rev Medica Univ Navarra.* 2009;53(1):9-18.